






**ADMINISTRATION SYSTEM TO TARGET OF INTESTINE****Publication number:** JP62195324 (A)**Publication date:** 1987-08-28**Inventor(s):** DAVIES JOHN DESMOND [US]; TOUITOU ELKA [US];  
RUBINSTEIN ARNOLD [US] \***Applicant(s):** SCHERER CORP R P \***Classification:****- international:** A61K38/00; A61K38/22; A61K47/00; A61K47/12; A61K47/20;  
A61K9/48; A61K9/64; (IPC1-7): A61K37/02; A61K37/24;  
A61K9/48**- European:** A61K47/12; A61K47/20; A61K9/48H4; A61K9/48Z**Application number:** JP19860282174 19861128**Priority number(s):** IL19850077186 19851129**Also published as:** JP2633843 (B2) EP0225189 (A2) EP0225189 (A3) EP0225189 (B1) US4910021 (A)[more >>](#)

Abstract not available for JP 62195324 (A)

Abstract of corresponding document: **EP 0225189 (A2)**

A capsule for oral administration of a pharmaceutically active ingredient contains a pharmaceutical composition comprising the active ingredient, for example, a peptide, an absorption promoter and usually, a carrier. The absorption promoter is capable of enhancing absorption of the active ingredient from the intestine into the bloodstream. The capsule is coated with a film forming composition, which film is sufficiently insoluble at a pH below 7 as to be capable of protecting the capsule and its contents from the digestive juices until the capsule reaches a region below the upper part of the intestine, whereupon the coating and capsule are capable of eroding or dissolving to release the active ingredient for absorption into the bloodstream.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(12)

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(21) Application number: 86309305.0

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 9/48**  
**A 61 K 47/00**

(22) Date of filing: 28.11.86

(30) Priority: 29.11.85 IL 77186

(43) Date of publication of application:  
10.06.87 Bulletin 87/24

(84) Designated Contracting States:  
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Applicant: R.P. SCHERER CORPORATION  
West Big Beaver Road  
Troy Michigan 48064(US)

(72) Inventor: Davies, John Desmond  
30, Newberry Place  
Grossepointe Farms Michigan 48236(US)

(72) Inventor: Tsuitou, Elka  
54, Kubovi Street  
Jerusalem(IL)

(72) Inventor: Rubinstein, Arnold  
123, Mishmar Hayarden Street  
Tel Aviv(IL)

(74) Representative: Coleiro, Raymond et al,  
MEWBURN ELLIS & CO. 2/3 Cursitor Street  
London EC4A 1BQ(GB)

(54) Targeted enteral delivery system.

(57) A capsule for oral administration of a pharmaceutically active ingredient contains a pharmaceutical composition comprising the active ingredient, for example, a peptide, an absorption promoter and usually, a carrier. The absorption promoter is capable of enhancing absorption of the active ingredient from the intestine into the bloodstream. The capsule is coated with a film forming composition, which film is sufficiently insoluble at a pH below 7 as to be capable of protecting the capsule and its contents from the digestive juices until the capsule reaches a region below the upper part of the intestine, whereupon the coating and capsule are capable of eroding or dissolving to release the active ingredient for absorption into the bloodstream.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭62-195324

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月28日

A 61 K 9/48

B-6742-4C

// A 61 K 37/02  
37/24

E-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 目標とする腸への投与システム

⑮ 特 願 昭61-282174

⑯ 出 願 昭61(1986)11月28日

優先権主張 ⑰ 1985年11月29日 ⑱ イスラエル(I L) ⑲ 77186

⑳ 発 明 者 ジョン デスモンド アメリカ合衆国, ミシガン 48236, グロスポイント フ  
デイビーズ アームズ, ニューベリー プレイス 30

㉑ 発 明 者 エルカ トウイトウ イスラエル国, エルサレム, クボビストリート 54

㉒ 発 明 者 アルドン ルビンステ  
イン イスラエル国, テル アビブ, ミシユマル ハヤルデン  
ストリート 123

㉓ 出 願 人 アール. ビー. シエラ アメリカ合衆国, ミシガン 48064, トロイ, ウェスト  
ー コーポレーション ビッグ ビーバー ロード (番地なし)

㉔ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

明細書の抄写(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称

目標とする腸への投与システム

2. 特許請求の範囲

1. 医薬的活性成分の経口投与のためのカプセルであって、該カプセルは医薬組成物を含み、該組成物は活性成分及び腸から血液中への活性成分の吸収を増強することができる吸収プロモーターを含有し、そして該カプセルはフィルム形成組成物により被覆され、該フィルムは、活性成分が消化液によって、有意に遅に影響されないであろう領域にカプセルが達するまで、消化液からそのカプセル及びその含有物を保護することができるように、7以下のpHで十分に不溶性であり、その後、吸収のために血液中へ活性成分を放出するために侵食又は溶解することができるカプセル。

2. 前記活性成分がペプチド又はタンパク質である特許請求の範囲第1項記載のカプセル。

3. 前記活性成分がインシュリンである特許請求の範囲第2項記載のカプセル。

4. 前記活性成分がガストリン、ペントガストリン、カルシトニン、ヒト成長ホルモン、グルカゴン、副腎皮質刺激ホルモン、ルチニニンゲ(lutlaining)放出ホルモン、エンケファリン、オキシコチン、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン又はバソプレッシンである特許請求の範囲第2項記載のカプセル。

5. 前記活性成分がβ-ラクタム抗生物質薬物である特許請求の範囲第1項記載のカプセル。

6. 前記β-ラクタム抗生物質薬物がペニシリンG、アンピシリン、アモキシシリン、メタシリン、カルベニシリン、セフォキシチン、セファマンドール、セファピリン、セフメゾール、セファノシ、オキサセファロスポリン又はN-ホルムイミドイルチエナマイシンである特許請求の範囲第5項記載のカプセル。

7. 前記吸収プロモーターが有機性芳香族カルボン酸、エステル、アミド又はその塩である特許請求の範囲第1～6項のいずれか1つに記載のカプセル。

8. 前記吸収プロモーターが、サリチル酸又はその塩である特許請求の範囲第7項記載のカプセル。

9. 前記吸収プロモーターが、サリチル酸；5-メトキシサリチル酸；5-メチルサリチル酸；3-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3,5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-プロモサリチル酸；3,5-ジヨードサリチル酸；3-メトキシ-サリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第8項記載のカプセル。

10. 前記吸収プロモーターが、ホモバニリン酸；2,5-ジヒドロキシ安息香酸；2,4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；グアイコールスルホン酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニルメタンスルホン酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第9項記載のカプセル。

酸のカプセル。

12. 前記吸収プロモーターが、5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；ホモバニリン酸；2,5-ジヒドロキシ安息香酸；2,4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3,5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；グアイコールスルホン酸；5-プロモサリチル酸；3,5-ジプロモサリチル酸；5-ヨードサリチル酸；3,5-ジヨードサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニルメタンスルホン酸；5-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；サリチル酸又は前記酸のいずれかのナトリウム

チル-2-ヒドロキシ安息香酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第7項記載のカプセル。

11. 前記吸収プロモーターが、5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；2,5-ジヒドロキシ安息香酸；2,4-ジヒドロキシ安息香酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3,5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-プロモサリチル酸；3,5-ジプロモサリチル酸；5-ヨードサリチル酸；3,5-ジヨードサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；又は前記酸のいずれかのナトリウム塩である特許請求の範囲第2,3又は4項記

載である特許請求の範囲第5又は6項記載のカプセル。

13. 前記吸収プロモーターが界面活性剤である特許請求の範囲第1～6項のいずれか1つに記載のカプセル。

14. 前記界面活性剤が a) 高級脂肪酸塩と b) 脂肪アルコール又はグリセリドとの混合物である特許請求の範囲第13項記載のカプセル。

15. 前記成分 b) がモノ-又はジ-グリセニドである特許請求の範囲第14項記載のカプセル。

16. 前記高級脂肪酸塩がナトリウムラウレートであり、そして前記脂肪アルコール又はグリセリドがセチルアルコール、ステアシルアルコール、グリセリルモノラウレート又はグリセリルモノカプロレートである特許請求の範囲第14項記載のカプセル。

17. 前記医薬組成物が医薬的に許容できる担体を含む特許請求の範囲第1～15項のいずれか1つに記載のカプセル。

18. 前記担体がオイルである特許請求の範囲第

17項記載のカプセル。

19. 前記オイルがアラキス油である特許請求の範囲第18項記載のカプセル。

20. 前記担体が400~4000の分子量を有するポリエチレングリコールから成る特許請求の範囲第17項記載のカプセル。

21. 前記カプセルのシェルがゼラチン組成物から成る特許請求の範囲第1~第20項のいずれか1項に記載のカプセル。

22. 前記フィルム形成組成物がアクリルポリマーから成る特許請求の範囲第1~第21項のいずれか1項に記載のカプセル。

23. 前記アクリルポリマーがアクリル酸又はメタクリル酸及び/又は少なくとも1つのメチルアクリレートに由来する陰イオン性コポリマーである特許請求の範囲第22項記載のカプセル。

24. 前記アクリルポリマーがアクリルコポリマーの混合物である特許請求の範囲第23項記載のカプセル。

25. 前記アクリルポリマーが2種のアクリルコ

ポリマーの混合物であり、第1の前記コポリマーがアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル並びに少量の第四アンモニウム基に由来し、前記第四アンモニウム基：前記エステル基のモル比が約1：40であり、そして約150,000の平均分子量を有し、そして第2の前記コポリマーがメタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来し、遊離カルボキシル基：エステル基のモル比が約1：2であり、そして約135,000の平均分子量を有し、前記第1及び第2のコポリマーがそれぞれ2：3の割合の量で混合物中に存在する特許請求の範囲第24項記載のカプセル。

26. 前記アクリルポリマーが3種のアクリルコポリマーの混合物であり、第1の前記コポリマーがアクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル並びに少量の第四アンモニウム基に由来し、前記第四アンモニウム基：前記エステル基のモル比が約1：40であり、そして約150,000の平均分子量を有し、第2の前記コポリマーがメタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来し、遊離カルボ

キシル基：エステル基のモル比が約1：2であり、そして約135,000の平均分子量を有し、そして第3の前記コポリマーがメタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来し、遊離カルボキシル基：エステル基のモル比が約1：1であり、そして約135,000の平均分子量を有し、前記第1、第2及び第3のコポリマーがそれぞれ1：1：3の割合の量で混合物中に存在する特許請求の範囲第24項記載のカプセル。

27. 医薬的活性成分の経口投与のためのカプセルであって、該カプセルは医薬組成物を含み、該組成物は活性成分及び小腸の上部下の領域から血流中への活性成分の吸収を増強することができる吸収プロモーターを含有し、そして該カプセルはフィルム形成組成物により被覆され、該フィルムは、カプセルが結腸に達するまで、胃液及び腸液からそのカプセル及びその含有物を保護することができるように、7以下のpHで十分に不溶性であり、その後、吸収のために血流中へ活性成分を放出するために侵食又は溶解することができるカプ

セル。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は、腸、たとえば結腸の領域で薬物を放出することができる、目標とする腸への投与システムに関し、そしてここで該薬物は消化液によって有害に逆に影響を及ぼされない。

#### (従来の技術)

患者に経口投与し、そして胃を通過して保護されないで通過する場合、いくつかの薬物、たとえばインシュリン及び他のタンパク質又はペプチドは、不十分な効能を示す。

たとえば、糖尿病患者における経口投与されたインシュリンの不十分な効能は、主に、この物質の2つの特性による：すなわち、

(a) インシュリンが腸溶ホルモンペプチドであり、そして従って、胃腸管の通過の間、特にその上の領域においてタンパク分解による不活性化を受け、そして

(b) インスリンは、高分子量オリゴマーを形成するために自己会合する高い傾向を有し、そして分子量の増大の結果として、拡散によって腸腔を通過するインスリンの量が、適切な治療効果を達成するためには不十分である。

インスリンが、吸収プロモーターとして非イオン性界面活性剤、Cetawacrogol<sup>TM</sup>の存在下で空腸内に注入される場合、有意な低血糖がラット中に誘発されることは、本発明の共同発明者によって示されて来た (Tonitou など、*J. Pharm. Pharmacol.* (1980), 32, 108 ~ 110)。インスリンが、空腸の吸収部位へのその移動の間、適切な被覆により劣化に対して保護されている場合、インスリン吸収がインスリン及び界面活性剤を含む、適切に製造された生成物の経口投与によって達成される。

アメリカ特許第4406895号及び第4464363号は、薬物に加えて、直腸から血液中への薬物の吸収を増強するために吸収プロモーター、たとえば5-メトキシナリチル酸を含む、直腸から投与される

薬物形を説明する。

しかしながら、そのような直腸への投与は、患者にとって不都合である。

GB-B-2123695号は、結腸又は直腸の疾患の局部治療のために5-アミノ-ナリチル酸を含む錠剤又はカプセルから成る経口投与できる投与形を説明する。その剤形は、60~150ミクロンの厚さの層のEudragit S (部分的にメチルエステル化されたメタクリル酸ポリマーである、商業的に入手できる陰イオン性ポリマー ("Eudragit" が商標である)) により被覆される。その被覆は、pH 7以下の胃液及び腸液中において不溶性であり、そして結腸液中において可溶性であり、その結果、その経口剤形は、それが結腸に達するまでそのまま残る。

US-A-4432966号は、結腸中での分解のために、活性成分、たとえばネオマイシン及びプレドニソロンを含む圧縮された錠剤を記載する。その錠剤は、二重被覆されており、その内部は微結晶セルロース及び中性又はアルカリ性媒体によって

劣化しないフィルム形成ポリマーを含み、そしてその外部は、医薬的に許容できる腸被覆である。

しかしながら、そのような組成物は、有意量の活性成分の血液中への吸収を可能にするために予定されていない。

従って、実施上の観点からひじょうに所望されるが、消化液によって攻撃されやすい薬物、たとえばインスリンの経口投与のためのユニット剤形は、現在まで好結果をもたらしていない。

#### [発明が解決しようとする問題点]

従って、その問題は、薬物、たとえばペプチドをタンパク質加水分解から保護し、そして結腸から血液中への有用な吸収を達成することである。当研究者は、腸からの吸収の増強を選び、カプセル含有物のある物質を含む、被覆カプセルの投与システムを見出した。

#### [問題点を解決するための手段]

この投与システムは、薬物の非活性化の減少及

び薬物吸収の増大をもたらす。

本発明は、医薬的に活性の成分 (今後 "薬物" と言及する) の経口投与のためのカプセルを提供し、該カプセルは医薬組成物を含有し、該組成物は、薬物、腸から血液中への吸収を増強することができる吸収プロモーター及び所望により、医薬的に許容できる適切な賦形剤を含有し、そして該カプセルはフィルム形成組成物により被覆され、該フィルムは、活性成分が消化液によって有意に遅に影響されないであろう領域にカプセルが達するまで、消化液からそのカプセル及びその含有物を保護することができるように、7以下のpHで十分に不溶性であり、その後、その被覆及びカプセルは、吸収のために血液中に薬物を放出するために侵食又は溶解することができる。

本発明の、目標とする腸への投与システムは、

- (1) 不完全に吸収され、そして/又は (2) 胃液又は小腸液によって劣化され、そして/又は (3) 胃/小腸において副作用を誘発するいくつかの薬物に、特に適用できるが、しかし医薬的有

用なペプチド又はタンパク質薬物、たとえばインシュリン、ガストリン、ペンタガストリン、カルシトニン、ヒト成長ホルモン、グルカゴン、副腎皮質刺激ホルモン、ルチニニン放出ホルモン、エンケファリン、オキシコチン、副甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン及びバソプレッシンの投与のために特に有用である。

カプセルは、タンパク質分解がかなり低い胃腸管の底部内の領域で薬物を効果的に放出するように適合されている。そのような放出は、小腸の上部、小腸の下部及び直腸下の領域で起こることができる。しかしながら、好ましいカプセルは、空腸又は結腸、特に結腸にその薬物を放出する。

特に好ましい形態は、適切なポリマー、たとえばポリアクリルポリマー（pH依存特性を有する）により被覆されたゼラチンカプセル中に含まれる、1つの含有インシュリンである。

そのカプセルは、軟質又は硬質ゼラチンカプセルであることができる。

軟質ゼラチンカプセルのシェルは、ゼラチン、

又は置換ゼラチン、たとえばフタル化された又はスチホート化されたゼラチンから成るカプセル組成物及び可塑剤、たとえば多価アルコール、（たとえばグリセロール）から製造される。

特定の場合、多価アルコールのブレンド又は1又は複数の多価アルコールと他の可塑剤とのブレンド、たとえばグリセロールとソルビトール溶液とのブレンド又はグリセロールとソルビトール/ソルビタン混合物とのブレンドが好ましい。

軟質ゼラチンカプセル組成物は、さらに水（乾燥蒸発される）を含み、そしてさらに他の添加剤、たとえば不透明剤、（たとえばシリコン油）、防腐剤（たとえばカリウムソルベート）及び着色剤を含むことができる。

軟質ゼラチンカプセルのシェル組成物（乾燥前）は、好ましくは、ゼラチン又は置換されたゼラチン30〜53重量部、可塑剤15〜48重量部及び水16〜40重量部を含み、そしてそれは、組成物の合計重量に基づく。

乾燥されたカプセルにおいては、ゼラチン又は

置換されたゼラチンは、普通、組成物の合計重量の40〜70重量%とあり、そして可塑剤は、10〜50重量%である。

典型的な軟質ゼラチンカプセル組成物（乾燥後）は、本質的に次の成分を含む：

|           |            |
|-----------|------------|
| ゼラチン      | 57.65% w/w |
| グリセリン     | 28.95% w/w |
| シリコン油     | 13.14% w/w |
| カリウムソルベート | 0.26% w/w  |

硬質ゼラチンカプセルのシェルは、好ましくは、ゼラチンを含むカプセル組成物及び少量の可塑剤、たとえばグリセロールから製造される。

ゼラチンの他に、カプセルのシェルは、炭水化物材料から製造され得る。

カプセル組成物は、さらに必要な場合、着色剤、風味剤及び不透明剤を含むことができる。

本発明のカプセル中に存在する医薬組成物の吸収プロモーターは、好ましくは有機芳香族カルボン酸又はエステルもしくはそのアミドである。その例は、サリチル酸及びサリチレート、たとえば

5-メトキシサリチル酸；5-メチルサリチル酸；3-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-6-メチルサリチル酸；3,5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-プロモ-サリチル酸；3,5-ジロードサリチル酸；3-メトキシサリチル酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；及びそのナトリウム塩である。

他の例は、ホモバニリン酸；2,5-ジヒドロキシ安息香酸；2,4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；グアイコスルホン酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニルメタンスルホン酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；及びそのナトリウム塩である。

他の有用な吸収プロモーターは、界面活性剤、たとえばa)高級脂肪酸塩及びb)脂肪アルコール又はグリセリドの混合物である。

好ましい界面活性剤は、ナトリウムラウレートとセチルアルコール、ステアシルアルコール、グリセリルモノステアレート又はグリセリルモノカプロレートとの混合物、特にナトリウムラウレート／セチルアルコールの混合物である。

吸収プロモーターの選択は、薬物に依存し、そして特に卓越した効果でペプチド又はタンパク質、たとえばインシュリン、ペンタガストリン及びガストリンの吸収を増強するプロモーターは、

5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；2, 5-ジヒドロキシ-安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3, 5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；5-ブromo-サリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；5-ヨードサリチル酸；3, 5-ジヨードサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル

酸；5-オクチルオキシサリチル酸；5-ブトキシサリチル酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；及びそのナトリウム塩である。

インシュリンの良好な吸収はまた、ナトリウムラウレート／セチルアルコール（1：4）の界面活性剤混合物を用いて、達成される。

特に卓越した効果をもって、β-ラクタム抗生物質薬物、たとえばペニシリンG、アンピシリン、アモキシシリン、メタシリン、カルベニシリン、セフォキシチン、セファマンドール、セファピリン、セフメタゾール、セファゾン、オキサセファロスポリン及びN-ホルムイミドイルチエナマイシンの吸収を増強するプロモーターは、5-メトキシサリチル酸；サリチル酸；ホモバニリン酸；2, 5-ジヒドロキシ安息香酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；3-メチルサリチル酸；5-メトキシ-2-ヒドロキシフェニルスルホン酸；3-メチルサリチル酸；5-メチルサリチル酸；

5-tert-オクチルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；3, 5-ジイソプロピルサリチル酸；3-tert-ブチル-5-メチルサリチル酸；グアイコスルホン酸；5-ブromoサリチル酸；3, 5-ジブromoサリチル酸；5-ヨードサリチル酸；3, 5-ジヨードサリチル酸；2-ヒドロキシフェニル酢酸；2-ヒドロキシフェニル-メタンスルホン酸；5-トリフルオロメチル-1-ヒドロキシ安息香酸；3-メトキシサリチル酸；3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸；5-クロロサリチル酸；2-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸；サリチル酸；及びそのナトリウム塩である。

一般的に、本発明の薬物形における吸収プロモーターの量は、おのおののユニット投与量において1~1000mgである。薬物+吸収プロモーターの合計組合せにおける吸収プロモーターの百分率は、普通、20~35%であり、そして好ましくは、プロモーター+薬物の合計組合せにおけるプロモーターの割合は、30~60%である。プロモーター+薬

物に対する最も好ましいプロモーターの割合は、50%である。

薬物及び吸収プロモーターの他に、医薬組成物は、一般的に固体、たとえば400~5000、好ましくは600~4000の分子量を有するポリエチレングリコールの量より好ましくは、~~4000の分子量を有する固~~

~~及びより好ましくは、4000の分子量を有する固~~体ポリエチレングリコール及び600の分子量を有する液体ポリエチレングリコールの混合物、又は油、たとえば大豆油、アラキス油もしくは、中間級の脂肪酸のエステル、たとえば精留されたココナツ油からのC<sub>12-14</sub>の脂肪酸のトリグリセリド、たとえばカプリル／カプリントリグリセリド混合物（場合によっては、少量（5%）のリノール酸を含む）又はC<sub>12-14</sub>の飽和脂肪酸のプロピレングリコールのジエステル、たとえばプロピレングリコール／ジカプロレート混合物を含む。

被覆組成物は、好ましくは、メタクリル酸及びメタクリル酸エステルの陰性コポリマー、たとえば商標“Eudragit”(TM)として商業的に入手で



あるコポリマーである。Eudragitは、種々の形で使用され得る。そのようなコポリマー又はより好ましいそのようなコポリマーの混合物はまた、さらにフィルム形成成分、たとえばエチルセルロース（商標“Ethocel”として入手できる）又はセラックと共に混合され得る。

典型的なメタクリル酸/メタクリレートコポリマーは、次のコポリマーである。

Eudragit R S—アクリル酸エステル及びメタクリル酸エステル並びに少量の第四アンモニウム基に由来したコポリマー。これらのアンモニウム基は残存する中性の（メタ）アクリル酸エステルのモル比は、1:4.0である。そのコポリマーの平均分子量は、約135,000である。

Eudragit S—メタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来した陰性コポリマー。遊離カルボキシル基：エステル基の比は、約1:2である。そのコポリマーの平均分子量は、約135,000である。

Eudragit L—メタクリル酸及びメチルメタクリレートに由来した陰性コポリマー。遊離カルボ

キシル基：エステルの比は、約1:1である。そのコポリマーの平均分子量は、約135,000である。

種々の形のEudragitが、種々の投与システムについて試験され、そして満足するシステムの間には、豚インシュリン8 i. u. 及びアラキス油中界面活性剤混合物（ナトリウムラウレート：セチルアルコール=1:4）20 mgを含む約100 mgの量により満たされた前述の軟質ゼラチンカプセルが存在する。そのカプセルは、種々のEudragit R S, L及びSの混合物により被覆された。

被覆されたカプセルの放出速度に依存するインビトロのpHが、<sup>125</sup>I-インシュリンを用いてシンチレーションカウンティングによって試験された。7.5〜8.0の範囲のpHでの放出に関して、最良の結果を与える、それぞれ被覆組成物を含む2種の剤形（R S 1及びR S 2）が、さらにラットに関する研究のために選択された。そのようなカプセルが雄ラット（270 g）に投与され、そしてインシュリン吸収が、得られた低血糖効果の測定によって決定された。選択された2種の剤形の経口

投与は、対照と比較する場合、有意な（ $P=0.01$ ）低血糖を与えた。効果時間、効果コース及び効果の強さは、この後、詳しく示されるであろうように、試験された剤形のそれぞれで異なった。界面活性剤を含むカプセルのプレ投与は、血糖プロフィールを変化せしめなかった。ポスト投与は、R S 2の効果をも1〜2時間、延長した。

本発明の態様は、次の例でさらに詳しく記載されるであろう。添付図面はのちに説明されるであろう。

ゼラチンカプセル中への注入のための医薬組成物の例。

#### 例1〜3

本発明を具体化するカプセル中への封入のために、ポリエチレングリコールに基づき、そしてペプチド薬物、すなわちインシュリン、カルシトニン及びヒト成長ホルモンをそれぞれ含む3種の製剤は、次の通りである。

以下余白

|                                | 例 1                 | 例 2                 | 例 3                |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| 成 分                            | インシュリン              | カルシトニン<br>(豚)       | ヒト成長<br>ホルモン       |
| ペプチド                           | 20 i. u.<br>(約1 mg) | 80 i. u.<br>(約1 mg) | 4 i. u.<br>(約2 mg) |
| ナトリウム5<br>-ノットキシ<br>サリチレート (1) | 150.0 mg            | 150.0 mg            | 150.0 mg           |
| PEG 4000 (2)                   | 3.5 mg              | 3.5 mg              | 3.5 mg             |
| PEG 600 (3)                    | 187.5 mg            | 187.5 mg            | 186.5 mg           |
| カプセルの充填<br>重量                  | 342 mg              | 342 mg              | 342 mg             |

- (1) 吸収プロモーター。
- (2) 4000の分子量のポリエチレングリコール—粘度を上昇せしめ、そして固形粒子の懸濁を可能にする固体増粘剤。
- (3) 600の分子量を有するポリエチレングリコール—液体沈殿防止剤。

おのおのの成分の量は、最良な製剤及び治療効果を得るためには、他の薬物に関して上と異なるであろう。上の製剤は、硬質又は軟質のゼラチンカプセル中に注入されるように設計されている。

## 特開昭62-195324(8)

上の製剤が軟質のゼラチンカプセル内に封入される場合、そのシエルは、

|                |            |
|----------------|------------|
| ゼラチン           | 57.65% w/w |
| グリセリン          | 28.95% w/w |
| シリコン油          | 13.14% w/w |
| カリウムソルベート(助溶剤) | 0.26% w/w  |

を含有する。

## 例4~6

本発明を具体化するカプセル中への封入のために、ペプチド薬物、すなわちインシュリン、カルシトニン及びヒト成長ホルモンをそれぞれ含有する、3種の油性基材の製剤は、次の通りである。  
以下余白

| 成分                             | 例4<br>インシュリン      | 例5<br>カルシトニン<br>(豚) | 例6<br>ヒト成長<br>ホルモン |
|--------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| ペプチド                           | 20 i.u.<br>(約1mg) | 80 i.u.<br>(約1mg)   | 4 i.u.<br>(約2mg)   |
| ナトリウム5-<br>ノイメトキシ<br>サリチレート(1) | 150.0mg           | 150.0mg             | 150.0mg            |
| 脂肪ミックス(5)                      | 15.0mg            | 15.0mg              | 15.0mg             |
| 大豆レシチン(2)                      | 3.0mg             | 3.0mg               | 3.0mg              |
| Tween(TM)<br>80(3)             | 7.5mg             | 7.5mg               | 7.5mg              |
| Miglyol(TM)<br>812(4)          | 123.5mg           | 123.5mg             | 122.5mg            |
| カプセルの充填<br>重量                  | 300.0mg           | 300.0mg             | 300.0mg            |

(1) 吸収プロモーター。

(2) 湿潤剤。

(3) 20モルのオキシエチル化されたソルビタンモノオレエート界面活性剤。

(4) 精留されたココナツ油からのC<sub>12-14</sub>の脂肪酸(主にカプリル酸及びカプリン酸)のトリグリセリド(懸濁媒体として)。

## (5) 増粘剤。

上の製剤は、例1~3に与えられたシエル製剤の硬質ゼラチンカプセル又は軟質ゼラチンカプセル内に封入される。

## 例7~9

例4~6の製剤に類似する(但し、例4~6の界面活性剤よりも高濃度のそれを含む)3種の油性基材の製剤は、次の通りである。

| 成分                          | 例7<br>インシュリン      | 例8<br>カルシトニン<br>(豚) | 例9<br>ヒト成長<br>ホルモン |
|-----------------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| ペプチド                        | 20 i.u.<br>(約1mg) | 80 i.u.<br>(約1mg)   | 4 i.u.<br>(約2mg)   |
| ナトリウム5-<br>ノイメトキシ<br>サリチレート | 150.0mg           | 150.0mg             | 150.0mg            |
| 脂肪ミックス                      | 15.0mg            | 15.0mg              | 15.0mg             |
| 大豆レシチン                      | 3.0mg             | 3.0mg               | 3.0mg              |
| Tween 80                    | 45.0mg            | 45.0mg              | 45.0mg             |
| Miglyol 812                 | 86.0mg            | 86.0mg              | 85.0mg             |
| カプセルの充填<br>重量               | 300.0mg           | 300.0mg             | 300.0mg            |

上の例7~9の製剤は、例1~3に与えられたシエル製剤の軟質又は硬質ゼラチンカプセル、たとえば軟質ゼラチンカプセル中に封入される。高い濃度の界面活性剤を含む製剤(例7~9)は、水性媒体中においてカプセル含有物の自己乳化を促進することができる。さらに、そのような高い濃度で、界面活性剤は、さらに吸収の促進を助けるであろう。

おのおのの製剤型において、おのおのの成分の量は、最適な製剤及び治療効果を得るために、与えられた薬物に関して異なる。界面活性剤の選択はTween 80に限定されない。すなわち調整及び効能の必要条件を満たす他の界面活性剤もまた、使用され得る。

## 本発明を具体化するカプセルの例

剤形の製剤のために使用される薬物及び添加剤は、豚インシュリンLeo Neutral 100 iu/mg (Nordisk Gentofte, Denmark) 及び99µCi/µgの比活性及び98%の放射化学的純度を有する

<sup>125</sup>I-豚インシュリン(NEN)であった。ナト

リウムラウレート及びセチルアルコール (Sigma) は、\* 化学的に純粋な \* 物質であり、そしてアラキス油は B. P. 必要条件に適合した。

#### 剤形デザイン:

経口剤形のデザインは、ポリアクリルポリマー (Eudragit (TM) (Rohm Pharma, Germany)) により被覆された、pH依存性溶解特性を有する軟質ゼラチンカプセル中へのインシュリン製剤の導入に基づかれた。その軟質カプセルは、実験の間、それらの使用に従って種々の組成物により充填された。その組成物は、第1表に示されている。種々の割合でのEudragit RS, L及びSの有機溶媒溶液を使用し、カプセルを被覆した(第2表)。製剤の調製(第1表)。

豚インシュリン溶液(Lee Nenrai) 800 mU を、ナトリウムラウレート 40 mg 及びセチルアルコール 160 mg と共に混合し、そして40℃に加熱した。アラキス油を添加し、調製物1000 mgを得た。アラキス油を含む軟質ゼラチンカプセルを、注射器を用いてからにし、そしてその活性調製物により充

填した。全体を、溶解されたゼラチンにより閉じた。

#### インビトロでのインシュリン放出測定:

被覆有効性を、USP 分解装置 (USP XIX, 1975) を用いて、インビトロで試験した。使用される放出媒体は、人工的な胃液 (50 mEq の N HCl / L) 及びそれぞれ 6.0、6.5、7.0、7.5 及び 8.0 の pH のリン酸緩衝液であった。おのおの実験において、6 個のカプセルを、1 時間、胃液中に入れ、すぐに蒸留水によりすすぎ、そしてリン酸緩衝液に移した。インビトロで pH-依存性放出の経過を、溶たいインシュリン(第1表)、USP 溶解バスケット及びリン酸緩衝液 400 mL により希釈された<sup>125</sup>I-インシュリンを用いて、シンチレーションカウントによって試験した。おのおの得られた値は、3 回の実験の平均である。

#### 動物実験デザイン:

胃腸の内壁の選択された領域中へのインシュリンの方向によって得られた結果は、タンパク質分解が比較的低い腸の部分において、吸収プロモ-

ーターの存在下でインシュリンを供給するように計画された経口剤形の有効性を調べることが価値あるであろうことを提案した。

剤形としてのゼラチンカプセルの選択の原理は、この形: 1) インシュリン及びプロモーターが分子的に分散される場所への油状組成物の導入、2) 結腸中への薬物放出を目標とするための被覆、によって示される広い製剤可能性に基づかれている。

Hebrew University 系雄ラット (270 g) を、実験の前、20 時間、食物を与えなかった。この実験の間、ラットは、好みのままに水を得た。カプセルを、スケム 1 に示された研究デザインに従って、ラットに投与した。完全なインシュリンの吸収を、低血糖効果を測定することによって評価した。カプセル投与のすぐ前で及び、投与後、 $\frac{1}{2}$ 、1、2、3、4 及び 6 時間後、ラットの尾から血液を採取した。ラットは、血液採取の間、エーテルにより麻酔をかけた。血液のグルコース濃度を、

GOB-Perid 法 (Boehringer, Germany) を用いて、510 nm で測定した。

本発明で示される製剤は、吸収プロモーターとして使用される糖長 ( $C_{12}$  ~  $C_{18}$ ) の陰性界面活性剤、混合された乳化剤の組成物及び粘度の効果についてスクリーンされた多くの組成物から選択された。カプセルは、種々の比のEudragit RS、S 及び L (第2表) の混合物により被覆され、そして上記の方法によって、増量及びインシュリン放出特性について試験された。適切な放出プロフィールのいくつかは、第1及び2図に示されている。

第1図は、ラットに経口投与されるために選択された、2 種の製剤、RS 1 及び RS 2 の pH 7.5 及び 8.0 での時間放出経過を示す。放出される薬物 % は、シンチレーションによって数えられた<sup>125</sup>I-インシュリンから推定された。放出されるべき薬物の 95% に要する時間は、比較的短かく、15~40 分であり、そして被覆及び pH に依存することが観察され得る。調製剤に関して、その時間は、

pH=7.5よりもpH=8.0でがより短いが、RS1からの放出速度は、RS2からの放出速度よりもよりおそい。従って、最初の15分間に放出される%は、RS2のために95%及びRS1のために53%であった。2分の遅れ時間がpH=8.0で検出され、そしてpH=7.5で、放出過程は同時であった。これらのRS1及びRS2の放出特性は、結腸問題において便利である。さらに、これらの選択は、第3図に示されるように広いpH範囲(5~8)における放出挙動に基づかれた。pH-依存性放出経過は、製剤RS1及びRS2がpH7よりも低いpHで、インシュリンの検出可能な量を放出しないことを示す。試験された他の製剤、RS、RS3及びLSは、上部腸領域に対応してpH=5.0及びpH=7.0で、かなりの量の薬物を放出する。これらの製剤は、たとえばpH=7.5及び8.0でのそれらの放出速度が選択された製剤、RS1及びRS2の放出速度よりも早くても、目的のためには不適切であると思われた。

選択されたカプセルを、スケム1に示される方

法に従って、ラットに投与し、そしてその結果を、41.v.の中性インシュリンの腹腔内投与によって得られた結果と比較した。

剤形投与の前のサンプルの血糖グルコース濃度の平均を、時間に対する反応曲線をプロットするための基準として使用した。第3図は、経口及び腹腔内処理の後、生じる血糖グルコース濃度の変化を示す。試験されたおのおののインシュリン経口投与に関して生じた2時間の遅れ時間が、注目される。RS2の効果は高いが(血糖の45%減少)、しかしRS1より短い(それは約1時間続いた)。

プロモーターを含むインシュリンの腸投与の短い持続期間の原因の1つは、インシュリン及びプロモーターの、腸管からの吸収速度の差異にあるであろうことが提案された。この仮説を試験するために、界面活性剤のみを含むカプセルを、インシュリン投与の前、1回及びインシュリン投与の後、1回投与した。前処理によって、変化は観察されなかった。しかしながら、インシュリンの

経口投与した後、30分後に与えられた界面活性剤は、薬物の生物学的利用能を改良しながら、約1時間、RS2の持続期間を延ばした。類似する結果がNishihataなど、*J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 22~26によって得られた。それは、犬へのインシュリンの直腸投与におけるプロモーター(エナミン)のポスト-投与は、19.4%~38.2%の生物学的利用能を改良した。

時間に対する%グルコース及び%グルコースの減少の曲線がプロットされ(第3及び4図を参照のこと)、そして時間に対する%グルコース減少曲線下の領域(AUC)、最大グルコース減少(C<sub>max</sub>)及び最大効果の時間(t<sub>max</sub>)が、これらの曲線から推定された。それらの値は、第3表に与えられている。経口投与されたインシュリン(RS2)及び腹腔内投与されたインシュリンのAUCの図的な比較は、経口投与されたインシュリンは効果的であるが、しかしその生物学的利用能は比較的低いということを明確に指摘する。製剤RS2により得られたC<sub>max</sub> (p=0.01)及

びプロモーターのポスト-投与の延長効果は明確であるしである。

第1表 軟質ゼラチンカプセルのための組成物。

| 材 料                  | Caps. Ins. 1* | Caps. Ins. 2** | Caps. Surf. ** |
|----------------------|---------------|----------------|----------------|
| 豚インシュリン              | 81u           | 81u            | —              |
| 100I-インシュリン(豚) 5 µCi | —             | —              | —              |
| ナトリウムラウレート           | 4 mg          | 4 mg           | 4 mg           |
| セチルアルコール             | 16 mg         | 16 mg          | 16 mg          |
| アラキス油                | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg         |

\* イン-ビトロで試験された。

\*\* イン-ビボで投与された。

Caps. Ins. 1—ラベルされたインシュリン、インシュリン希釈剤及び界面活性剤を含むカプセル。

Caps. Ins. 2—インシュリン、希釈剤及び界面活性剤を含むカプセル。

Caps. Surf.—インシュリンを含まないが、しかし界面活性剤を含むカプセル。

以下が白

## スキーム1

ラットの数 ラット当りに投与されたカプセルの数

|   | Caps. Ins.<br>(RS1) | Caps. Ins.<br>(RS2) | Caps. Surf.<br>(RS2) |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| 5 | 2                   | —                   | —                    |
| 5 | —                   | 2                   | —                    |
| 5 | —                   | 2                   | 1*                   |
| 5 | —                   | 2                   | 1**                  |
| 4 | —                   | —                   | 2                    |

インシュリンカプセルの投与の前\*\*及び後\*、  
30分。上のインシュリンカプセルのすべては、  
第1表においてCaps. Ins. 2として言及された製剤  
(界面活性剤を含む)を含む。

以下余白

第2表 カプセル\*を被覆するために使用される  
Eudragit RS、S及びLの割合。

| 製 剤 | Eudragit |   |   |
|-----|----------|---|---|
|     | RS       | S | L |
| RS  | 2        | — | 8 |
| RS1 | 4        | 6 | — |
| RS2 | 2        | 2 | 6 |
| RS3 | 1        | — | 9 |
| LS  | —        | 7 | 3 |

\*溶媒：アセトン及びイソプロピルアルコール。  
以下余白

第3表 腹腔内投与と比較して、Eudragitにより  
被覆された軟質カプセルの経口投与に基  
づくラット中のインシュリンの低血糖効  
果に関するいくつかの薬物動力学パラ  
メータ。

| 処 理       | 負荷量 | 投与量   | AUC    | C <sub>max</sub> | t <sub>max</sub> |
|-----------|-----|-------|--------|------------------|------------------|
|           | iu  | iu/kg | %グルコース |                  | 時                |
| i.p.      | 4   | 15    | 258    | 58               | 2                |
| P.O. RS1  | 16  | 59    | 110    | 45               | 3                |
| RS2       | 16  | 59    | 96     | 32               | 3                |
| RS2+Surf. | 16  | 59    | 131    | 42               | 3                |

i.p. - 腹腔内。

P.O. - 経口。

## 4. 図面の簡単な説明

第1図。pH=7.5及び8で試験された、Eudragit  
混合物により被覆されたカプセルから  
のインシュリンの放出プロファイル。  
製剤：○RS1，□RS2。

第2図。Eudragit S、L及びRSの種々の混

合物により被覆された軟質カプセルか  
らのインシュリンの放出速度に対する  
pHの効果（下の第3図の説明を参照の  
こと）。

第3図。吸収増強性製剤（製剤のためには第1  
表を参照のこと）を含む、被覆された  
軟質カプセルによる正常なラットへの  
経口投与されたインシュリンの低血糖  
効果。第2及び3図の記号：☆2カプ  
セルRS1；○2カプセルRS2；  
□2カプセルRS2+1カプセル界面  
活性剤、バスターインシュリン投与；  
●インシュリンi.p. 4iu；★2カプ  
セル界面活性剤（インシュリンを含まず）。  
おのおのの点は、インシュリン投与の  
ための5匹の動物及び対照のための4  
匹の動物の平均±SDである。

第4図。4iuのインシュリンの腹腔内投与と比  
較して、被覆されたカプセル中の16  
iuのインシュリンの経口投与に基づく、

時間(時)に対する%血液グルコース  
の減少の曲線下の領域(AUC)。

カプセル内に吸収プロモーターを含む医薬組成  
物を有するゼラチンカプセル上への、上で記載し  
たような被覆、たとえばEudragit被覆、特に  
Eudragit RS1又はRS2被覆の使用は、今ま  
で注射によってのみ投与され得た薬物の経口投与  
を可能にする卓越した投与システムを提供する。

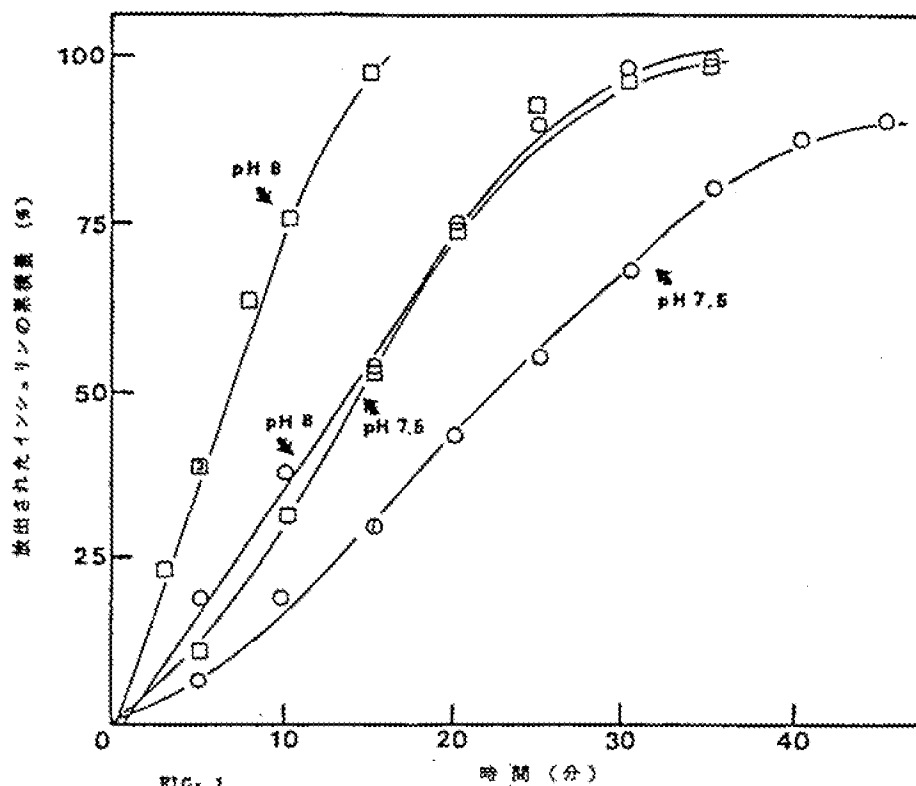
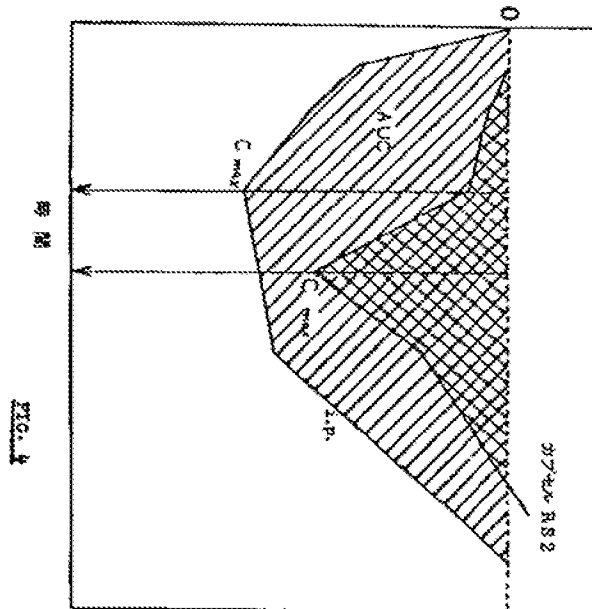
特許出願人

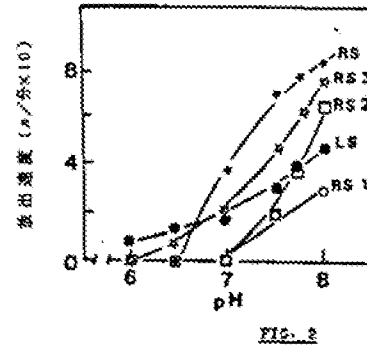
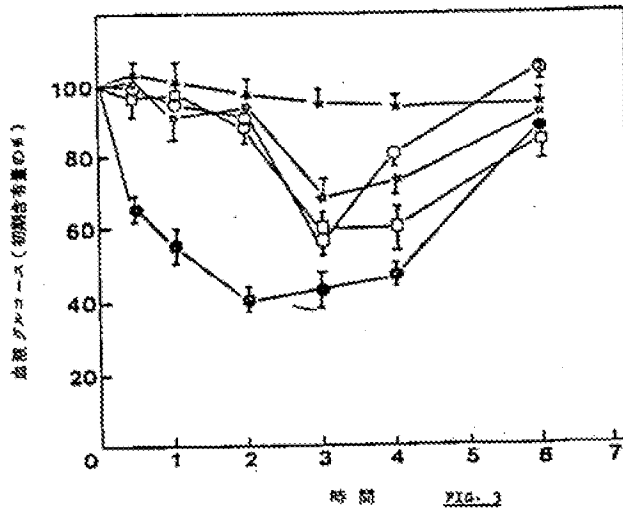
アール、ビー、シュラー コーポレイション

特許出願代理人

弁理士 青 木 朗  
弁理士 西 館 和 之  
弁理士 石 田 敬  
弁理士 山 口 昭 之  
弁理士 西 山 雅 也

%グルコース減少





手続補正書(方式)

昭和62年3月20日

特許庁長官 黒田 明雄 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許第282174号

2. 発明の名称

目標とする膜への投与システム

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 アール・ビー・シュラー  
コーポレーション

4. 代理人

住所 〒106 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

静光虎ノ門ビル 電話 504-0721

氏名 弁護士(5579) 青木 朗  
(外4名)

5. 補正命令の日付

昭和62年2月24日(発送日)

6. 補正の対象

- (1) 願書の「出願人の代表者」の欄
- (2) 委任状
- (3) 明細書

7. 補正の内容

- (1)(2) 別紙の通り
- (3) 明細書の浄書(内容に変更なし)

8. 添付書類の目録

- (1) 訂正願書 1通
- (2) 委任状及び訳文 各1通
- (3) 浄書明細書 1通